

Agnieszka Pawlak^{1,2}, Małgorzata Lelonek³, Paweł Rubiś⁴, Jakub Gierczyński⁵

¹Zakład Fizjologii Stosowanej, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN, Warszawa

²Klinika Kardiologii Inwazyjnej, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA, Warszawa

³Zakład Kardiologii Nieinwazyjnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Klinika Chorób Serca i Naczyń, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, Kraków

⁵Instytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia, Uczelnia Łazarskiego, Warszawa

Sakubitryl/walsartan – nowe możliwości leczenia chorych z niewydolnością serca – wskazówki praktyczne

Streszczenie

Ostatnie wytyczne dotyczące niewydolności serca (NS) z 2016 r. wprowadziły do leczenia chorych z NS lek z grupy antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI). Produkt ten łączy w sobie działanie inhibitora receptora angiotensyny II (walsartan) oraz inhibitora neprylizyny (sakubitryl). Klinicznie działanie kombinacji tych substancji przejawia się poprzez rozszerzenie naczyń i obniżenie ciśnienia krwi, zwiększenie wydalania sodu z moczem i diurezy, zahamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron i aktywności układu współczulnego oraz zapobieganie niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego. Badania kliniczne i dane pochodzące z rejestrów z zastosowaniem leku sakubitryl/walsartan wskazują zarówno na istotną redukcję śmiertelności (o 20% z przyczyn sercowo-naczyniowych), jak i redukcję hospitalizacji (o 21%) w tej grupie chorych w porównaniu z chorymi poddanymi standardowej terapii. W publikacji przedstawiono informacje praktyczne dotyczące zastosowania ARNI u chorych z NS.

Słowa kluczowe

niewydolność serca, sakubitryl/walsartan, Entresto

Wstęp

Niewydolność serca (NS) stanowi w Polsce poważne wyzwanie nie tylko kliniczne i społeczne, lecz także ekonomiczne. Szacuje się, że NS dotyczy 1–2% osób dorosłych w naszym kraju, co daje ok. 700 tys. pacjentów [1]. Ponadto obserwuje się szybki przyrost liczby chorych (ok. 220 tys. na rok) zarówno w populacji osób starszych, jak i niestety młodych. Ze względu na bardzo niekorzystne rokowanie (śmiertelność pięcioletnia w tej grupie chorych wynosi ok. 50%) i liczne hospitalizacje poszukuje się nowych metod terapeutycznych, zarówno niein-

wazyjnych, jak i inwazyjnych, aby coraz skuteczniej leczyć chorych z NS. Ostatnie wytyczne dotyczące NS z 2016 r. wprowadziły do schematu leczenia lek z nowej grupy antagonistów receptorów angiotensyny II i inhibitorów neprylizyny (ARNI). Produkt ten łączy w sobie działanie inhibitora receptora angiotensyny II (walsartan) oraz inhibitora neprylizyny (sakubitryl). Klinicznie działanie kombinacji tych substancji przejawia się poprzez rozszerzenie naczyń i obniżenie ciśnienia krwi, zwiększenie wydalania sodu z moczem i diurezy, zahamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron i aktyw-

ności układu współczulnego oraz zapobieganie niekorzystnej przebudowie mięśnia sercowego. Badania kliniczne i dane pochodzące z rejestrów z zastosowaniem leku sakubitryl/walsartan wskazują zarówno na istotną redukcję śmiertelności (o 20% z przyczyn sercowo-naczyniowych), jak i redukcję hospitalizacji (o 21%) w tej grupie chorych w porównaniu z chorymi poddanymi standardowej terapii [2]. W publikacji przedstawiono informacje praktyczne dotyczące zastosowania ARNI u chorych z NS.

Znaczenie ARNI w leczeniu niewydolności serca na podstawie badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Dowody skuteczności działania leku sakubitryl/walsartan pochodzą nie tylko z badań klinicznych z randomizacją, lecz także z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (rejstry i inne źródła danych). Na ich podstawie coraz częściej podejmowane są decyzje dotyczące leczenia [3]. Dane oparte na rzeczywistej praktyce kardiologicznej są bardzo cennym źródłem informacji, bo opisują realną sytuację kliniczną [4]. Analiza danych uzyskanych z rejestru *The Change the Management of Patients with Heart Failure* (CHAMP-HF) obejmującego 3518 chorych z NS leczonych w 150 ośrodkach klinicznych w USA wykazała, że gdyby standardy terapeutyczne były optymalnie wdrażane, a leki właściwie dawkowane, każdego roku można by uniknąć dziesiątek tysięcy zgonów u pacjentów z NS [5]. Według analizy retrospektywnej bazy danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w Niemczech u 1643 pacjentów z NS ze zmniejszoną frakcją wyrzutową (rEF) po 90 i 180 dniach od rozpoczęcia leczenia preparatem sakubitryl/walsartan odnotowano odwrócenie tendencji do pogarszania się klasy NYHA [6, 7]. Zaobserwowano również znaczące obniżenie poziomu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP), podobne do obserwowanego w badaniu PARADIGM-HF *Germany* [8]. Badanie przeprowadzone we Francji w grupie 200 pacjentów leczonych preparatem sakubitryl/walsartan w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wykazało poprawę w klasie NYHA i w zakresie wydolności wysiłkowej [9]. Większość pacjentów rozpoczęła leczenie od najniższej dawki preparatu sakubitryl/walsartan i pozostała przy niej, co wskazuje na potencjał dalszej poprawy wyników leczenia poprzez zwiększenie dawki do zalecanej docelowej dawki podtrzymującej. Wyniki

analizy rzeczywistych danych z praktyki klinicznej potwierdzają korzyści terapii sakubitrylem/walsartanem u stabilnych pacjentów ze skurczową NS. Poprawa wyników leczenia pojawiła się wcześniej po wprowadzeniu terapii i utrzymywała się w czasie. Z grupy 276 chorych w Kanadzie włączonych do terapii sakubitrylem/walsartanem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej 45% odnotowało poprawę parametrów klinicznych i wskaźników jakości życia po 4 tygodniach, a po 12 tygodniach leczenia odsetek ten wzrósł do 56% [10]. Choć brakuje grupy porównawczej, wyniki wskazują na potencjalną poprawę jakości życia (*Minnesota Living with HF Questionnaire* – MLHFQ) w pierwszych 12 tygodniach leczenia preparatem sakubitryl/walsartan. W Belgii w grupie 120 chorych z NS poddanych terapii sakubitrylem/walsartanem wykazano trend zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu NS i śmiertelności [11]. W badaniu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wśród 131 pacjentów w Irlandii wykazano skuteczność sakubitrylu/walsartanu w poprawie objawów i biomarkerów ryzyka sercowo-naczyniowego przy jednoczesnym zmniejszeniu zapotrzebowania na terapię diuretyczną [12]. Odnotowano silny spadek poziomu NT-proBNP i niską nietolerancję leczenia [12]. Także w Polsce stwierdzono, że stosowanie sakubitrylu/walsartanu w warunkach opieki ambulatoryjnej u 28 pacjentów z NS i rEF jest bezpieczne i wiąże się z istotną poprawą kliniczną [13]. Sakubitryl/walsartan stosowano u pacjentów w I–III klasie NYHA. U 25 (89,2%) chorych terapię rozpoczęto od najmniejszej dawki (24/26 mg 2 razy na dobę). Podczas obserwacji stwierdzono ograniczenie objawów NS oceniane na podstawie klasy NYHA ($p = 0,001$), istotne zmniejszenie stężenia NT-proBNP (średnio z 2900 pg/ml do 2270 pg/ml; $p = 0,008$) oraz poprawę tolerancji wysiłku fizycznego, która nastąpiła szybko po rozpoczęciu leczenia (średnio po 28 dniach) [13]. Co do rzeczywistych danych dotyczących kosztów terapii w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej – wśród 200 chorych z NS i rEF w USA wykazano, że stosowanie sakubitrylu/walsartanu obniżyło koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z NS [14]. Sakubitryl/walsartan wpływał na poprawę stanu zdrowia i zmniejszenie liczby hospitalizacji w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia.

Kryteria doboru chorych do leczenia ARNI

W wytycznych ESC z 2016 r. dotyczących leczenia chorych z NS zaleca się stosowanie sakubitrylu/wal-

sartanu u ambulatoryjnych pacjentów ze stabilną NS i udokumentowaną $rEF \leq 35\%$, u których objawy (NYHA II–IV) utrzymują się pomimo optymalnego leczenia z zastosowaniem inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEI) lub sartanu (ARB), β -blokera i antagonisty receptora mineralokortykoidowego (MRA), w celu dalszego zmniejszenia ryzyka zgonu i hospitalizacji z powodu NS (klasa zaleceń I, poziom dowodów B) [15]. Zalecenia te oparto na wynikach badania PARADIGM-HF przeprowadzonego z udziałem 8399 pacjentów [2]. Kolejne badania kliniczne z randomizacją (TRANSITION, PIONEER) wskazują na możliwość zastosowania leku również u osób z ostrą NS *de novo* lub dekompenzacją NS w krótkim czasie po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego [16, 17]. Stabilizacja definiowana była jako: 1) ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 100 mm Hg przez 6 godzin, 2) stan niewymagający zwiększenia podaży leków diuretycznych, 3) bez podaży leków wazodylatacyjnych w ciągu ostatnich 6 godzin oraz 4) amin presyjnych w ciągu ostatnich 24 godzin. Badanie TRANSITION wskaże, czy zastosowanie sakubitrylu/walsartanu będzie zasadne również u chorych, którzy wcześniej nie otrzymywali ACEI lub ARB [16]. Profil kliniczny pacjenta – kandydata do terapii sakubitrylem/walsartanem przedstawia tabela 1.

Współpraca pacjent–lekarz

Poprzez odpowiednią edukację i zalecenie prozdrowotnych zachowań u pacjenta należy wzbudzić poczucie współodpowiedzialności za przebieg choroby. Opracowano wiele zasad optymalnego postępowania niefarmakologicznego, z których kilka ma znaczenie kluczowe. Pacjent z NS powinien znać oraz regularnie kontrolować swoją masę ciała i mieć możliwość zwiększenia dawki diuretyku (zwykle o 2–3 tabletki) w przypadku jej szybkiego zwiększania. Powinien też rozumieć, że nadmierna podaż płynów nie jest wskazana. Zalecany jest regularny pomiar ciśnienia tętniczego, ponieważ niekontrolowane nadciśnienie może doprowadzić do dekompenсации. Pacjent powinien mieć świadomość zwiększonego ryzyka infekcji i w miarę możliwości unikać przebywania w dużych skupiskach ludzkich (np. środki publicznego transportu) oraz poddawać się profilaktycznym szczepieniom. Zasady te powinny zostać przekazane pacjentowi przez lekarza prowadzącego, ponieważ z jednej strony uczy to pacjenta żyć ze swoją chorobą, a z drugiej umożliwia nawiązanie „ponadprzeciętnych” relacji między pacjentem a lekarzem. Pacjent, który zna swojego le-

karza i ufa mu, znaczenie łatwej przyjmie kolejne zalecenia, w tym dotyczące zmiany lub wprowadzenia nowych leków. Z uwagi na niezaprzeczalne korzyści z terapii preparatem sakubitryl/walsartan u chorych z przewlekłą NS z rEF należy dążyć do wprowadzania nowoczesnego leczenia u jak największej liczby chorych. W praktyce oznacza to przedstawienie informacji o leku sakubitryl/walsartan każdemu pacjentowi z objawową (NYHA II–IV), przewlekłą NS i rEF oraz zaproponowanie wprowadzenia nowego leczenia. Świadomy pacjent z NS i rEF , który przebył zaostrzenie (lub zaostrzenia) NS wymagające pilnej hospitalizacji, będzie się starał uniknąć kolejnego takiego epizodu. Umiejętne przedstawienie pacjentowi po świeżej dekompenсации nowoczesnego sposobu leczenia za pomocą sakubitrylu/walsartanu, który może uchronić przed kolejnym zaostrzeniem, może przynieść większy skutek niż przedstawienie tej samej informacji pacjentowi, który czuje się względnie dobrze (NYHA I–II), stosując dotychczasowe leczenie.

Problemy związane z procesem włączenia pacjentów i bezpieczeństwo terapii

Czy obawy lekarzy po raz pierwszy rozpoczynających takie leczenie są słuszne?

Zawsze należy zachować krytycyzm i ostrożność wobec każdej formy terapii, a w szczególności wobec silnych leków kardiologicznych stosowanych u ciężko chorych pacjentów. Taka postawa jest przejawem troski i odpowiedzialności.

U kogo nie należy włączać sakubitrylu/walsartanu?

Aby bezpiecznie i komfortowo prowadzić terapię sakubitrylem/walsartanem, trzeba wiedzieć, kogo na pewno nie można w ten sposób leczyć. Bezwzględny przeciwwskazaniem są: 1) znana, udokumentowana nadwrażliwość na sakubitryl/

Tabela 1. Charakterystyka pacjenta – optymalnego kandydata do leczenia ARNI

- z NS z upośledzoną frakcją wyrzutową ($< 40\%$)
- optymalnie leczony standardową terapią wg wskazań (ACEI/ β -blokery/MRA)
- w stanie stabilnym
- z utrzymującymi się objawami NS
- z ciśnieniem tętniczym skurczowym ≥ 100 mm Hg
- bez ciężkich zaburzeń funkcji nerek ($eGFR > 30$ ml/min/1,73 m²)
- ze stężeniem potasu w surowicy $< 5,4$ mmol/l
- bez obrzęku naczynioruchowego w wywiadzie
- bez ciężkiej niewydolności wątroby

walsartan, 2) jednoczesne stosowanie ACEI (trzeba bezwzględnie pamiętać o przynajmniej 36-godzinnej przerwie od ostatniej dawki ACEI przed rozpoczęciem terapii sakubitrylem/walsartanem), 3) wcześniejszy obrzęk naczynioruchowy w trakcie terapii ACEI i/lub ARB, 4) obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie, 5) ciężkie zaburzenia czynności wątroby, marskość wątroby i cholestaza żółciowa (stopień C wg skali Childa-Pugha), 6) ciąża (podobnie jak ACEI i ARB) (tab. 2).

U kogo należy zachować szczególną ostrożność podczas włączania i prowadzenia terapii sakubitrylem/walsartanem?

U pacjentów z NS występuje wiele innych, towarzyszących chorób. Choroby te często wymagają od lekarzy prowadzących rzetelnej oceny klinicznej, zmiany terapii lub dawek stosowanych leków, a także zachowania ostrożności przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Należy zwrócić szczególną uwagę na parametry funkcji nerek, wątroby oraz wartości stężenia potasu, aby odpowiednio dobrać dawkę leku i bezpiecznie prowadzić terapię. Chorzy z NS powinni monitorować ciśnienie tętnicze, ponieważ często występują u nich niskie wartości ciśnienia (tab. 2). Do stanów, które wymagają szczególnej

ostrożności, należą: 1) przewlekłe utrzymujące się niedociśnienie tętnicze (hipotonia, ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg), 2) ciężkie zaburzenia czynności nerek (wyliczony eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), 3) hiperkaliemia (K⁺ w surowicy > 5,4 mmol/l), 4) udokumentowane zwężenie tętnicy nerkowej, 5) umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (stopień B wg skali Childa-Pugha, 2-krotne zwiększenie wartości AspAT/AlAT) (tab. 2). Wymienione stany i sytuacje kliniczne nie są jednoznacznymi przeciwwskazaniami do terapii sakubitrylem/walsartanem, ale rozsądne wydaje się niewłączanie tego leku u pierwszych pacjentów, ponieważ ewentualne problemy mogą pogorszyć stan chorego, a także osłabić motywację i wiarę w powodzenie terapii u innych pacjentów. W powyższych sytuacjach klinicznych, jeżeli zapadnie decyzja o rozpoczęciu terapii, zaleca się zastosowanie najmniejszej dawki leku, tj. tabletki 24/26 mg 2 razy na dobę.

Jakich efektów ubocznych można się spodziewać, włączając terapię sakubitrylem/walsartanem?

Na podstawie zdobytego doświadczenia wydaje się, że na początku stosowania w swojej praktyce

Tabela 2. Grupy pacjentów, którzy wymagają zwiększonej ostrożności lub u których terapia sakubitrylem/walsartanem jest przeciwwskazana

Szczególne populacje pacjentów	Zastosowanie sakubitrylu/walsartanu
niedociśnienie ciśnienie > 110 mm Hg ciśnienie ≥ 100 do ≤ 110 mm Hg ciśnienie < 100 mm Hg	bez modyfikacji dawki zalecana ostrożność niezalecane
zaburzenia czynności nerek eGFR ≥ 60 do < 90 ml/min/1,73 m ² eGFR ≥ 30 do < 60 ml/min/1,73 m ² eGFR ≥ 15 do < 30 ml/min/1,73 m ² eGFR < 15 ml/min/1,73 m ²	bez modyfikacji dawki zalecana ostrożność zalecana ostrożność niezalecane
hiperkaliemia stężenie potasu > 5,4 mmol/l przed terapią stężenie potasu > 5,4 mmol/l w trakcie terapii	nie należy rozpoczynać leczenia modyfikacja dawek leków, w tym sakubitrylu/walsartanu lub rozważyć przerwanie leczenia
zwężenie tętnicy nerkowej	zalecana ostrożność monitorowanie czynności nerek
zaburzenia czynności wątroby (skala Childa-Pugha*) stopień A stopień B stopień C	bez modyfikacji dawki zalecana ostrożność przeciwwskazane
AspAT/AlAT 2 razy powyżej normy	zalecana ostrożność
obrzęk naczynioruchowy w wywiadzie	przeciwwskazane
obrzęk naczynioruchowy w trakcie terapii ACEI i/lub ARB	przeciwwskazane
ciąża (podobnie jak ACEI i ARB)	przeciwwskazane

* skala Childa-Pugha – oceniane parametry to bilirubina, albuminy, wskaźnik protrombinowy lub INR, wodobrzusze, encefalopatia wątrobowa

sakubitrylu/walsartanu, zwłaszcza w leczeniu ambulatoryjnym, należy pomyśleć o pacjentach wydolnych krążeniowo (NYHA II–III), bez ciężkich uszkodzeń narządowych, zwłaszcza nerek i wątroby, bez hipotonii, a także o pacjentach, których znamy (np. włączenie leku u pacjenta, który po raz pierwszy zgłosił się do poradni, może być problematyczne). Decydując się na rozpoczęcie terapii sakubitrylem/walsartanem, należy przeprowadzić szczegółową rozmowę z pacjentem i poinformować go o ewentualnych skutkach ubocznych, zmierzyć ciśnienie tętnicze, ocenić czynność nerek (poziom potasu) i wątroby. Dotychczasowe doświadczenia z sakubitrylem/walsartanem w Polsce są bardzo dobre i u odpowiednio dobranych, a następnie prowadzonych chorych bardzo rzadko obserwuje się jakiegokolwiek efekty uboczne. Trzeba jednak mieć świadomość, że nawet u optymalnie prowadzonych chorych mogą wystąpić działania niepożądane, które nie są przecież niczyją winą, a jedynie skutkiem ciężkiej choroby serca. Z pewnością najczęstszym efektem ubocznym terapii jest hipotonia – zwykle bezobjawowa, rzadko objawowa. Na podstawie własnych doświadczeń – bezobjawowa hipotonia (ciśnienie skurczowe < 100 mm Hg) występowała u ok. 15–20% pacjentów, natomiast objawowa hipotonia była sporadyczna. U części chorych po modyfikacji terapii (dawek leków hipotensyjnych, diuretycznych) objawy ustąpiły. Jeśli mimo modyfikacji dawek, terapii czy nawodnienia chorego utrzymywała się objawowa hipotonia, leczenie sakubitrylem/walsartanem odstawiano. Ostrożnie można założyć, że jeśli lek zostanie włączony w „nieco zdrowszej” grupie chorych, częstość występowania hipotonii (zarówno bezobjawowej, jak i objawowej) może być nawet mniejsza. Kolejnym potencjalnym problemem jest pogorszenie

funkcji nerek. Dotychczas poważne upośledzenie czynności nerek (spadek eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) zaobserwowaliśmy u jednego chorego, co wymagało odstawienia terapii. Z drugiej strony kilkakrotnie decydowaliśmy się na prowadzenie terapii sakubitrylem/walsartanem u pacjentów z wyjściowym eGFR < 30 ml/min/1,73 m², aczkolwiek nie należy tej informacji traktować jako jakiegokolwiek rekomendacji, a jedynie jako podzielenie się spostrzeżeniami. Myśląc o zaostrzeniu niewydolności nerek, musimy także pamiętać, że zwłaszcza u pacjentów z zaostrzeniem NS, w trakcie intensywnej terapii odwadniającej stosunkowo często dochodzi do przejściowego pogorszenia czynności nerek, które rzadko ma tak naprawdę istotne następstwa kliniczne i pewnym sensie jest wpisane w nasze postępowanie. Rzadko również obserwuje się istotny wzrost poziomu potasu, a jeżeli nawet on wystąpi, to jeszcze rzadziej ma rzeczywiste znaczenie kliniczne (tab. 3).

Jak bezpiecznie łączyć sakubitryl/walsartan z innymi lekami?

Zarówno badania kliniczne, jak i praktyka kliniczna wskazują, że sakubitryl/walsartan jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym przez chorych. Sakubitryl/walsartan można z powodzeniem łączyć z innymi lekami stosowanymi u chorych z NS z wyjątkiem ACEI i inhibitorów reniny (aliskiren). Leczenie skojarzone sakubitrylem/walsartanem i ACEI jest przeciwwskazane ze względu na ryzyko obrzęku naczynioruchowego. W populacji pacjentów z NS, bez cukrzycy i z niewydolnością nerek (eGFR < 60 ml/min/1,73 m²) aliskiren nie jest przeciwwskazany, aczkolwiek nie zaleca się terapii skojarzonej sakubitrylem/walsartanem i aliskirenem. Nie należy również stosować sakubitrylu/walsartanu jedno-

Tabela 3. Najczęstsze efekty uboczne terapii sakubitrylem/walsartanem i sposoby postępowania

Efekty uboczne	Sposoby postępowania
hipotonia (skurczowe ciśnienie tętnicze < 100 mm Hg) – zwykle bezobjawowa, rzadko objawowa	<ul style="list-style-type: none"> doprowadzenie do optymalnego bilansu wodno-elektrolitowego – euwolemia (unikanie odwodnienia i przewodnienia, optymalizacja leczenia diuretycznego – odstawienie lub zmniejszenie dawek diuretyków pętlowych)
pogorszenie funkcji nerek (↓ eGFR < 30 ml/min/1,73 m ²)	<ul style="list-style-type: none"> w trakcie intensywnej terapii odwadniającej stosunkowo często dochodzi do przejściowego pogorszenia czynności nerek regularne monitorowanie optymalizacja nawodnienia pacjenta
↑ K ⁺ > 5,4 mmol/l	<ul style="list-style-type: none"> regularne monitorowanie optymalizacja nawodnienia pacjenta standardowe postępowanie farmakologiczne w razie poważnej hiperkaliemii

częście z innymi ARB. W przypadku innych leków często stosowanych u chorych z NS, takich jak: furosemid, statyny, azotany, metformina, potas lub leki oszczędzające potas, inhibitory fosfodiesterazy, niesteroidowe leki przeciwzapalne, należy zachować ostrożność, stosując je w terapii skojarzonej z skubitrylem/walsartanem (tab. 4).

Kontynuacja i monitorowanie leczenia

Na obecnym etapie doświadczenia w stosowaniu leku sakubitryl/walsartan najczęściej dawkę początkową stanowiła tabletka 24/26 mg podawana 2 razy dziennie. Było to podyktowane włączeniem leku u chorych z bardzo zaawansowaną, objawową niewydolnością serca, którzy często mają niskie wartości ciśnienia (≥ 100 –110 mm Hg) oraz brakiem doświadczenia, a co za tym idzie – dużą ostrożnością. Należy jednak podkreślić, że u pacjentów z niższą klasą NYHA (II) i dobrymi wartościami

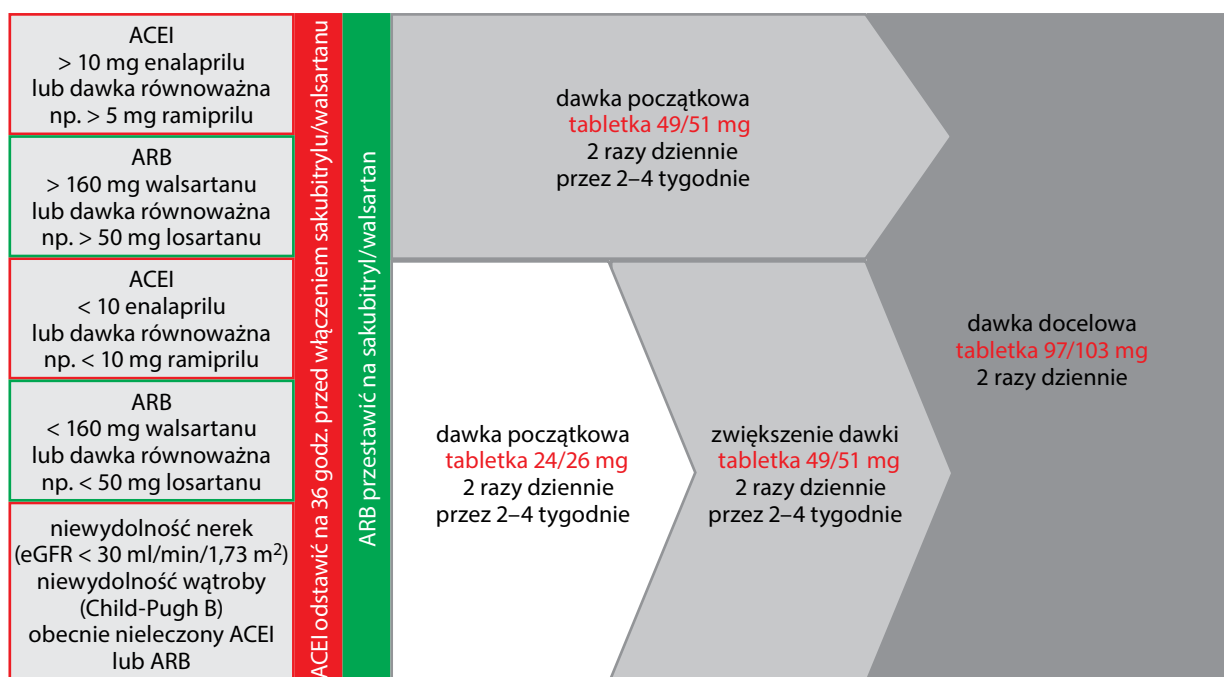
ciśnienia tętniczego (RR > 110 mm Hg) zalecana dawka początkowa to tabletka 49/51 mg podawana 2 razy na dobę. Zdobywane doświadczenie sprawia, że coraz częściej sięgamy po tę dawkę jako dawkę początkową.

Po 2–4 tygodniach dawkę początkową (24/26 mg 2 razy na dobę lub 49/51 mg 2 razy na dobę) należy podwoić do 49/51 mg 2 razy na dobę lub do dawki docelowej, czyli tabletki 97/103 mg podawanej 2 razy na dobę, w zależności od tolerancji pacjenta. Po kolejnych 2–4 tygodniach w przypadku dobrej tolerancji leku, odpowiednich wartości ciśnienia i parametrów nerkowych u chorych przyjmujących dawkę 49/51 mg 2 razy na dobę należy ją zwiększyć do dawki maksymalnej 97/103 mg 2 razy na dobę (ryc. 1). Jeśli u pacjenta wystąpią problemy z tolerancją leku w postaci obniżonego skurczowego ciśnienia krwi ≤ 95 mm Hg, objawy niedociśnienia, hiperkaliemia, zaburzenia czynności nerek, zaleca się dostosowanie jednocześnie podawanych leków, czasowe

Tabela 4. Łączenie sakubitrylu/walsartanu (Entresto) z innymi lekami często stosowanymi u chorych z niewydolnością serca

Lek	Terapia skojarzona	Możliwe powikłanie	Postępowanie w celu uniknięcia powikłań
ACEI	przeciwwskazana	obrzęk naczynioruchowy	wstrzymać podawanie ACEI na 36 godz. przed podaniem Entresto, włączyć ACEI po 36 godz. od przerwania terapii Entresto
aliskiren	przeciwwskazana /niezalecana	niedociśnienie, hiperkaliemia i pogorszenie czynności nerek	nie stosować u chorych z cukrzycą, z eGFR < 60 ml/min/1,73 m ²
ARB	niezalecana	niedociśnienie	Entresto zawiera ARB, monitorować RR
statyny	zachować ostrożność	wzrost stężenia statyn i ich metabolitów	monitorować stężenia cholesterolu, CPK, AspAT, AlAT
PDE5-I	zachować ostrożność	niedociśnienie	monitorować RR
potas, leki zwiększające stężenie potasu	zachować ostrożność	hiperkaliemia	monitorować stężenia potasu w surowicy
NLPZ, COX-2	zachować ostrożność	uszkodzenie funkcji nerek	monitorować czynność nerek
furosemid	zachować ostrożność	uszkodzenie funkcji nerek, niedociśnienie, spadek stężenia furosemidu	monitorować czynność nerek, monitorować RR
azotany	zachować ostrożność	przyspieszenie akcji serca	monitorować HR
metformina	zachować ostrożność	wzrost stężenia metforminy o 23%	monitorować stężenie glukozy
lit	zachować ostrożność		monitorować stan kliniczny pacjenta, stężenie potasu, kreatyniny i eGFR
antybiotyki (z grupy ryfampicyny)	zachować ostrożność	wzrost stężenia LBQ657 lub walsartanu	monitorować stan kliniczny pacjenta, stężenie potasu, kreatyniny i eGFR
cyklosporyna	zachować ostrożność	wzrost stężenia LBQ657 lub walsartanu	monitorować stan kliniczny pacjenta, stężenie potasu, kreatyniny i eGFR
leki przeciwwirusowe (rytonawir)	zachować ostrożność	wzrost stężenia LBQ657 lub walsartanu	monitorować stan kliniczny pacjenta, stężenie potasu, kreatyniny i eGFR

ACEI – inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, ARB – inhibitory receptora dla angiotensyny, PDE5-I – inhibitory fosfodiesterazy 5, NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne, COX-2 – selektywne inhibitory cyklooksygenazy, LBQ657 – aktywny metabolit sakubitrylu.



Rycina 1. Dobór dawki początkowej i eskalacja terapii lekiem sakubitryl/walsartan u pacjentów z niewydolnością serca

ACEI – inhibitory enzymu konwertującego angiotensnę, ARB – inhibitory receptora dla angiotensyny.

zmniejszenie dawki lub przerwanie podawania skubitrylu/walsartanu. Dostosowywanie dawki leku powinno być poprzedzone oceną stanu klinicznego chorego, tj. pomiarem ciśnienia tętniczego, oceną stężenia potasu oraz funkcji nerek (kreatyniny, eGFR) i wątroby (AspAT, AlAT). Skuteczność terapii można zaś monitorować poprzez ocenę NT-proBNP. Należy unikać stosowania leku u pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy $> 5,4$ mmol/l lub skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg, choć doświadczenia ze stosowaniem tego leku w Polsce wskazują, że u chorych ze skurczowym ciśnieniem krwi < 100 mm Hg, bez objawów, można również rozważyć zastosowanie leku z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Wpływ terapii na stan pacjenta

Z doświadczeń klinicznych wynika, że najwcześniejszym i dominującym efektem terapii jest poprawa jakości życia zgłaszana przez pacjentów po włączeniu leczenia sakubitrylem/walsartanem [2, 6, 9]. Zjawisko to u wielu pacjentów pojawia się stosunkowo szybko, już w pierwszym miesiącu terapii, i jest powiązane z obniżeniem stężenia NT-proBNP [8]. Właściwy dobór profilu klinicznego pacjenta do leczenia sakubitrylem/walsartanem gwarantuje bezpieczeństwo. Rzadko konieczne jest zmniejszenie dawki z powodu hipotonii, a jeszcze rzadziej z powodu pogorszenia parametrów nerkowych czy podwyższenia stężenia potasu. U chorych, którzy byli hospitalizowani z powodu zaostrzenia NS, pod-

czas terapii sakubitrylem/walsartanem wydłuża się czas do kolejnej hospitalizacji – długo pozostają oni w stabilnym stanie klinicznym, nie wymagają hospitalizacji ani zwiększania dawek leków moczopędnych.

Profil pacjenta leczonego ARNI w Polsce

Niestety z powodu braku refundacji i utrzymującej się wysokiej ceny sakubitrylu/walsartanu, co jest głównym czynnikiem ograniczającym stosowanie tego leku, profil pacjentów stosujących tę terapię w Polsce z pewnością nie jest reprezentatywny dla całej populacji chorych z NS i rEF. Stosując ten lek od ponad 2 lat, zaobserwowaliśmy, że na terapię sakubitrylem/walsartanem decydują się częściej chorzy z niższym wykształceniem i z mniejszych miejscowości w porównaniu z pacjentami lepiej wykształconymi i mieszkającymi w dużych miastach. Stąd postulat, aby podświadomie nie decydować za pacjenta, tylko każdemu choremu z NS i rEF przedstawić możliwość nowoczesnej terapii. Obecnie w naszym ośrodku opiekujemy się 43 pacjentami stosującymi sakubitryl/walsartan. Średni wiek tych pacjentów to ok. 63 lat, większość stanowią mężczyźni. Zwykle NS jest u nich mocno objawowa, średnio w klasie NYHA $2,7 \pm 0,7$. Czynnikiem etiologicznym NS u 25 pacjentów jest kardiomiopatia rozstrzeniowa, a u 18 pacjentów choroba ma etiologię niedokrwienną. Prawie 1/4 pacjentów ma utrwalone migotanie przedsionków, frakcja wyrzutowa

lewej komory wynosi ok. 23%, a NT-proBNP ok. 3650 pg/ml. Przed włączeniem sakubitrylu/walsartanu nasi pacjenci byli leczeni zgodnie z aktualnymi wytycznymi (prawie 100% stosowało β -blokery i ACEI lub ARB, 85% MRA, 1/4 iwabradynę, prawie 2/3 chorych wymagało przynajmniej jednej dawki furosemidu na dobę). Ponadto prawie połowa pacjentów ma implantowane urządzenia, takie jak ICD (19 chorych) i CRT (6 chorych).

Podsumowanie

Lek sakubitryl/walsartan, mimo że jest nowym produktem na rynku farmaceutycznym, jest coraz częściej i chętniej stosowany u chorych z objawową NS i rEF lewej komory. Badania kliniczne i praktyka wykazały, że sakubitryl/walsartan jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym u chorych z NS. Sakubitryl/walsartan dzięki swojemu innowacyjnemu, dwutorowemu mechanizmowi działania nie tylko wpływa na redukcję objawów klinicznych, ale co jest bardzo istotne – zmniejsza śmiertelność i liczbę hospitalizacji w tej grupie chorych. Mimo wielu pozytywnych wyników i opinii tylko nieliczni chorzy w populacji polskiej korzystają z tej innowacyjnej terapii. Pozostaje mieć nadzieję, że wprowadzenie refundacji leku w niedługim czasie sprawi, że pozostali chorzy również będą mieli szansę na poprawę stanu klinicznego i rokowania.

Piśmiennictwo

1. Rywik TM, Zielinski T, Piotrowski W i wsp. Heart failure patients from hospital settings in Poland: population characteristics and treatment patterns, a multicenter retrospective study. *Cardiol J* 2008; 15: 169-180.
2. McMurray JJ, Packer M, Desai AS i wsp. Angiotensin-Neprilysin inhibition versus Enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004.
3. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Warszawa, sierpień 2016.
4. Du X, Khamitova A, Kyhlstedt M i wsp. Utilisation of real-world data from heart failure registries in OECD countries – a systematic review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2018; 19: 90-97.
5. Greene SJ, Butler J, Albert NM i wsp. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 351-366.
6. Wachter R, Viriato D, Klebs S i wsp. Dosing Patterns and Evolution of Clinical Parameters in Patients Prescribed Sacubitril /Valsartan in Germany. Poster presentation at: American Heart Association Scientific Sessions 2017. *Postgrad Med* 2018; 130: 308-316. *Circulation* 2017; 136 (suppl. 1): abstract 15751.
7. Wachter R, Viriato D, Klebs S i wsp. Early insights into the characteristics and evolution of clinical parameters in a cohort of patients prescribed sacubitril/valsartan in Germany. *Postgrad Med* 2018; 130: 308-316.
8. Feature Story. Real-World Evidence: Perceptions of Cardiologists. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2018/02/13/14/42/feature-story-real-world-evidence-perceptions-of-cardiologists>
9. Canu A, Maurin V, Dos Santos P, Picard F. Results of a single center experience on 200 consecutive patients treated with Entresto (sacubitril/valsartan). *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 413-414.
10. Bastien N, Haddad H, Bergeron S i wsp. The PARASAIL study – patient reported outcomes from the Canadian real-world experience use of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2017; 33: S162-S163.
11. Martens P, Beliën H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 275-283.
12. Murray G, Barrett M, Earls S i wsp. The use of sacubitril/valsartan: a real world experience in a high volume specialist heart failure service. *Heart* 2017; 103: A8-A9.
13. Kałużna-Oleksey M, Kolasa J, Migaj J i wsp. Pierwsze doświadczenia kliniczne z przedstawicielem nowej grupy leków ARNI (sakubitryl/walsartan) u pacjentów z niewydolnością serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory w Polsce. *Kardiologia* 2018; 76: 381-387.
14. Antol D, Casebeer AW, DeClue RW i wsp. An Early View of Real-World Patient Response to Sacubitril/Valsartan: A Retrospective Study of Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Adv Ther* 2018; 35: 785-795.
15. Ponikowski P, Voors AA, Anker S i wsp. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200.
16. Wachter R, Senni M, Belohlavek J i wsp. Initiation of sacubitril/valsartan in hospitalized patients with heart failure with reduced ejection fraction after hemodynamic stabilization: Primary results of the TRANSITION study. *Eur Heart J* 2018; 39 (suppl. 1): P886.
17. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD i wsp.; the PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; DOI: 10.1056/NEJMoa1812851.

Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Agnieszka Pawlak, prof. PAN
Klinika Kardiologii Inwazyjnej, CSK MSWiA
ul. Wołoska 137
02-507 Warszawa
e-mail: a.pawlak1@wp.pl